PCT/JP03/16003

15. 1. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: ２００３年 ８月２６日

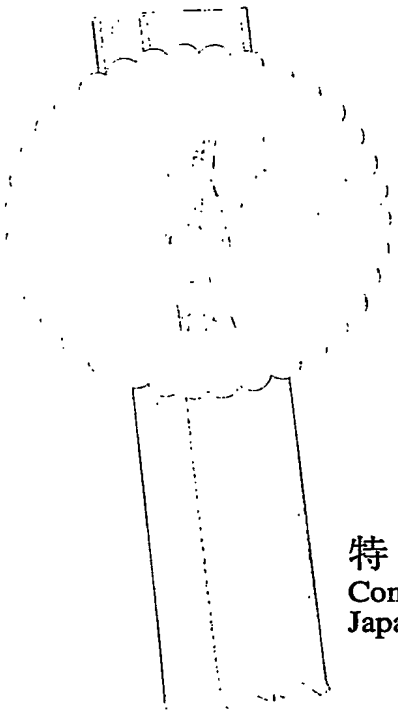
出 願 番 号
Application Number: 特願２００３－２０８９０２

[ST. 10/C]: [ＪＰ２００３－２０８９０２]

出 願 人
Applicant(s): 国立循環器病センター総長

RECEIVED
06 FEB 2004
WIPO PCT

BEST AVAILABLE COPY



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

２００３年１２月１９日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫

出証番号 出証特２００３－３１０５７７３

【書類名】　特許願
【整理番号】　150709
【特記事項】　特許法第３０条第１項の規定の適用を受けようとする特許出願
【提出日】　平成15年 8月26日
【あて先】　特許庁長官　殿
【国際特許分類】　C23C 22/80
【発明者】
　【住所又は居所】　大阪府吹田市青山台３－５０　Ｄ１２－２０６
　【氏名】　古薗　勉
【発明者】
　【住所又は居所】　大阪府豊中市緑丘３－１１－２０－３０２
　【氏名】　岸田　晶夫
【特許出願人】
　【識別番号】　591108880
　【氏名又は名称】　国立循環器病センター総長
【代理人】
　【識別番号】　100080034
　【弁理士】
　【氏名又は名称】　原　謙三
　【電話番号】　06-6351-4384
【先の出願に基づく優先権主張】
　【出願番号】　特願2002-255991
　【出願日】　平成14年 8月30日
【提出物件の目録】
　【物件名】　明細書　1
　【物件名】　図面　1
　【物件名】　要約書　1

【物件名】　発明の新規性の喪失の例外の規定の適用を受けるための証明書　1

【援用の表示】　変更を要しないため省略する。

【プルーフの要否】　要

【書類名】　明細書

【発明の名称】　酸化チタン複合体およびその製造方法、ならびに、それを用いた医療用材料

【特許請求の範囲】

【請求項１】

酸化チタンが、高分子基材と化学結合してなることを特徴とする酸化チタン複合体。

【請求項２】

活性基を有する高分子基材と、該活性基と反応可能な反応性官能基を有する酸化チタンとからなる酸化チタン複合体であって、上記活性基と反応性官能基とが化学結合してなることを特徴とする酸化チタン複合体。

【請求項３】

酸化チタンが、酸化チタンと化学結合可能な官能基を有する高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体であって、

上記酸化チタンと、上記官能基とが、直接、化学結合してなることを特徴とする酸化チタン複合体。

【請求項４】

請求項１、２または３記載の酸化チタン複合体を用いてなる医療用材料。

【請求項５】

酸化チタンが、高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体の製造方法であって、

上記高分子基材に活性基を導入する活性基導入工程と、

酸化チタンに該活性基と反応可能な反応性官能基を導入する反応性官能基導入工程と、

上記活性基と反応性官能基とを反応させる反応工程とを含むことを特徴とする酸化チタン複合体の製造方法。

【請求項６】

上記反応性官能基導入工程では、反応性官能基を有するシランカップリング剤を用いることを特徴とする請求項５記載の酸化チタン複合体の製造方法。

【請求項７】

酸化チタンが、高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体の製造方法であって、

上記高分子基材に、酸化チタンと化学結合可能な官能基を導入する導入工程と、

上記高分子基材の官能基と上記酸化チタンとを反応させる官能基反応工程とを含むことを特徴とする酸化チタン複合体の製造方法。

【請求項８】

上記官能基がアルコキシシリル基およびイソシアネート基からなる郡より選ばれる少なくとも１種類の官能基であることを特徴とする請求項７記載の酸化チタン複合体の製造方法。

【請求項９】

上記導入工程では、上記官能基を有するシランカップリング剤を用いることを特徴とする請求項７記載の酸化チタン複合体の製造方法。

【請求項１０】

上記高分子基材が、医療用高分子材料であることを特徴とする請求項５～９のいずれか１項に記載の酸化チタン複合体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生体適合性および生体組織に対する密着性（接着性）を有する、医療用に好適な酸化チタン複合体およびその製造方法、ならびに、この複合体を用いてなる医療用材料に関するものである。

【０００２】

【従来の技術】

シリコーンゴムや、ポリウレタン等の高分子基材は、生体不活性、長期安定性、強度および柔軟性等の特性を有しており、例えば、経皮カテーテルのような医療用材料として広く用いられている。しかし、上記例示の高分子基材は、生体不活性であるために、経皮部において生体組織との接着が起こらず、皮膚のダウン

グロース（上皮組織がカテーテル表面に沿って内部へ陥入していく現象）、および、陥入部位における細菌感染の危険性が常に問題となっている。

【０００３】

一方、酸化チタンは、白色顔料としての特性を利用して塗料、合成樹脂、インキ、製紙、化学繊維等に混合・複合化されている。また、酸化チタンは、光触媒として脱臭材、防汚材、抗菌・抗ウィルス・防カビ材、防曇材、水処理材、抗癌剤（材）等に用いられている。また、上記酸化チタンは、化学的に極めて安定で毒性がない物質として知られている。具体的には、例えば、１６ヶ月間飼料中に酸化チタンを添加して与えた動物試験（L.Herget,Chem.Ztg.,82,793（1929））、皮下注射、粉末吸入を行った動物試験（L.Vernettiblinate,Riforma.Med.Naples,44,15,16（1928））においても中毒症状が認められないことが報告されている。さらに、経口投与しても発癌性がないことが報告されている（D.S.Fredrickson, Federal Register,43,225,54299（1978））。

【０００４】

このような酸化チタンを医療用材料として使用したのものとしては、高い隠ぺい力による歯科用レジンコンポジット充填剤（K.Yoshida,et al.,J.Biomed.Mater.Res.Appl.Biomater.,58,525（2001））や、光触媒効果による抗癌剤（R.Cai,et al.,Cancer Res.,52,2346(1992)）、液体含有物非付着性カテーテルが提案されている。

【０００５】

そして、医療用材料として好適な、これら酸化チタンと上記高分子基材とを複合化させた酸化チタン複合体が提案されている。

【０００６】

上記酸化チタン複合体の製造方法としては、具体的には、例えば、すき込み、または、溶融による混合がある。また、高分子基材の表面に酸化チタンをコーティングする方法としては、例えば、ディップ法、スピンコート法、スプレー法、スクリーン印刷法等がある。

【０００７】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、上記製造方法によって製造された酸化チタン複合体では、高分子基材および酸化チタンが本来有する性質が変化する、または、酸化チタンが高分子基材から剥離するという問題点がある。

【０００８】

具体的には、すき込み、または、溶融によって製造された酸化チタン複合体の場合には、製造過程において、本来酸化チタンまたは高分子基材が本来有する物性を損なう、または、物性が変化してしまう。

【０００９】

また、例えば、高分子基材の表面に、酸化チタンを上記コーティングする方法によって製造された酸化チタン複合体は、高分子基材の表面に酸化チタンを塗布しただけである、つまり、酸化チタンを物理的に接着または吸着させている。従って、酸化チタンが高分子基材の表面から簡単に剥離することとなる。このように、高分子基材から酸化チタンが簡単に剥離してしまうと、酸化チタン複合体としての機能を発揮することができない。

【００１０】

従って、酸化チタンおよび高分子基材の本来有する物性を損なわせることなく、簡単、かつ、高分子基材の表面に酸化チタンが強固に結合された、酸化チタン複合体およびその製造方法が求められている。

【００１１】

【課題を解決するための手段】

本発明の酸化チタン複合体は、上記の課題を解決するために、酸化チタンが、高分子基材と化学結合してなることを特徴としている。

【００１２】

上記の構成によれば、酸化チタンと高分子基材とが化学結合によって結合されている。従って、従来の酸化チタン複合体と比べて、酸化チタンと高分子基材とを強固に固定することができる。これにより、高分子基材の表面に、長期間、酸化チタンを定着（固着）させておくことができる。

【００１３】

本発明の酸化チタン複合体は、上記の課題を解決するために、活性基を有する

高分子基材と、該活性基と反応可能な反応性官能基を有する酸化チタンとからなる酸化チタン複合体であって、上記活性基と反応性官能基とが化学結合してなることを特徴としている。

【００１４】

上記の構成によれば、活性基と反応性官能基とが化学結合可能な組合わせを選べばよいので、より簡単に高分子基材と酸化チタンとを化学結合させることができる。

【００１５】

本発明の酸化チタン複合体は、上記の課題を解決するために、酸化チタンが、酸化チタンと化学結合可能な官能基を有する高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体であって、上記酸化チタンと、上記官能基とが、直接、化学結合してなることを特徴としている。

【００１６】

上記「酸化チタンと、上記高分子基材が有する酸化チタンと反応可能な官能基とが、直接、化学結合してなる」とは酸化チタンと、上記官能基とが直接、化学結合していることである。つまり、本発明の酸化チタン複合体は、高分子基材と酸化チタンとが化学結合している。

【００１７】

酸化チタンを複合化する方法としては、（１）酸化チタンおよび／または高分子基材を表面修飾（表面処理）した後に、両者を化学結合させる、（２）酸化チタンおよび高分子基材を表面処理せずに化学結合させる方法が挙げられる。

【００１８】

上記方法の（１）うち、高分子基材のみに表面処理を行う方法、すなわち、化学的な表面処理を行っていない酸化チタンと、高分子基材の有する該酸化チタンと化学結合可能な官能基とを、直接、化学結合させることにより、酸化チタンに、化学的前処理を施す必要がない。なお、上記化学的な表面処理とは、酸化チタンに活性基等を導入することである。

【００１９】

また、酸化チタンと高分子基材の官能基とを直接、化学結合させることにより

、例えば、酸化チタンに活性基を導入する構成に比べて、酸化チタンの表面に残存した活性基が酸化チタンの特性（物性）を損なう恐れがない。

【００２０】

本発明の医療用材料は、上記の課題を解決するために、上記酸化チタン複合体を用いてなることを特徴としている。

【００２１】

上記の構成によれば、上記酸化チタン複合体を用いて構成されているので、長期間、上記酸化チタン複合体を生体内に埋植した場合でも、信頼性のより一層向上した医療用材料を提供することができる。

【００２２】

本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、上記の課題を解決するために、酸化チタンが、高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体の製造方法であって、上記高分子基材に活性基を導入する活性基導入工程と、酸化チタンに該活性基と反応可能な反応性官能基を導入する反応性官能基導入工程と、上記活性基と反応性官能基とを反応させる反応工程とを含むことを特徴としている。

【００２３】

上記の構成によれば、高分子基材に活性基を導入して、酸化チタンに反応性官能基を導入して、これら活性基と反応性官能基とを化学結合させている。これにより、酸化チタンと高分子基材とが化学結合された酸化チタン複合体を簡単に製造することができる。

【００２４】

本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、上記反応性官能基導入工程では、反応性官能基を有するシランカップリング剤を用いる方法がより好ましい。

【００２５】

上記シランカップリング剤を用いることで、酸化チタンに、より簡単に反応性官能基を導入することができる。

【００２６】

本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、上記の課題を解決するために、酸化チタンが、高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体の製造方法であって

、上記高分子基材に、酸化チタンと化学結合可能な官能基を導入する導入工程と、上記高分子基材の官能基と上記酸化チタンとを反応させる官能基反応工程とを含むことを特徴としている。

【００２７】

上記の構成によれば、高分子基材に、酸化チタンと化学結合可能な官能基を導入することにより、酸化チタンに、化学的前処理を行う必要がない。従って、この化学的前処理のために酸化チタンの特性が損なわれたり、変性したりする恐れがない。

【００２８】

本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、上記官能基がアルコキシシリル基およびイソシアネート基からなる郡より選ばれる少なくとも１種類の官能基であることがより好ましい。

【００２９】

アルコキシシリル基およびイソシアネート基は、酸化チタンと直接、化学結合することができるので、好適に使用することができる。

【００３０】

本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、上記導入工程では、上記官能基を有するシランカップリング剤を用いる方法がより好ましい。

【００３１】

上記シランカップリング剤を用いることで、酸化チタンに、より簡単に官能基を導入することができる。

【００３２】

また、本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、上記高分子基材が、医療用高分子材料であることがより好ましい。

【００３３】

上記の構成によれば、上記高分子基材を医療用高分子材料とすることにより、生体適合性が高い酸化チタン複合体を製造することができる。

【００３４】

【発明の実施の形態】

〔実施の形態１〕

本発明の実施の一形態について、以下に説明する。

【００３５】

本実施の形態にかかる酸化チタン複合体は、酸化チタンが、高分子基材と化学結合してなる構成である。より詳細には、活性基を有する高分子基材と、該活性基と反応可能な反応性官能基を有する酸化チタンとからなる酸化チタン複合体であって、上記活性基と反応性官能基とが化学結合してなる構成である。

【００３６】

（酸化チタン）

本実施の形態にかかる酸化チタンは、例えば、化学式；TiO_2等で表される化合物であるとともに、この化合物の表面に水酸基を有するものである。すなわち、本実施の形態にかかる酸化チタンとは、表面に水酸基を有している酸化チタンを示す。

【００３７】

具体的に説明すると、上記TiO_2の場合、酸化チタンの表面を最も多く占めている結晶面、すなわち、アナターゼ型の（００１）面とルチル型の（１１０）面とには、２種類の水酸基が存在している。その１つは、Ti^{4+}と結合しているターミナルＯＨ基であり、もう１つは、２個のTi^{4+}と結合しているブリッジＯＨ基である（清野学著、酸化チタン　物性と応用、技法堂出版、２０００参照）。

【００３８】

そして、本実施の形態にかかる酸化チタンは、生体組織との親和性および生体環境における安定性が優れているために、医療用材料として好適である。

【００３９】

上記酸化チタンは、粒子状であることがより好ましい。粒子状である場合、酸化チタン粒子の形状および粒子径としては、上記酸化チタンと後述する高分子基材とが化学結合することにより、高分子基材の表面に固定できる程度の粒子の形状および粒子径であればよい。具体的には、上記粒子径の下限値としては、０．００１μｍ以上がより好ましく、０．０１μｍ以上がさらに好ましい。一方、上

記粒子径の上限値としては、１０００μｍ以下であることがより好ましく、１００μｍ以下であることがさらに好ましい。上記粒子径が１０００μｍよりも大きいと、または、０．００１μｍよりも小さいと、酸化チタンと後述する高分子基材との結合が相対的に弱くなり、生体に埋入した場合に、酸化チタン複合体が破損する場合がある。

【００４０】

（高分子基材）

本実施の形態にかかる高分子基材としては、医療用高分子材料がより好ましく、有機高分子がさらに好ましい。上記高分子基材としては、具体的には、例えば、シリコーンポリマー（シリコーンゴムであっても良い）、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリアミド、ポリウレタン、ポリスルフォン、ポリエーテル、ポリエーテルケトン、ポリアミン、ポリウレア、ポリイミド、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリメタクリル酸メチル、ポリアクリロニトリル、ポリスチレン、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル等の合成高分子；セルロース、アミロース、アミロペクチン、キチン、キトサン等の多糖類、コラーゲン等のポリペプチド、ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸等のムコ多糖類等、シルクフィブロイン等の天然高分子等が挙げられる。上記例示の高分子基材のうち、長期安定性、強度および柔軟性等の特性が優れている点で、シリコーンポリマー、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン、または、シルクフィブロインが好適に使用される。

【００４１】

また、上記例示の高分子基材の代わりに、具体的には、例えば、医療用材料として好適に使用することができる、チタン合金等の無機材料の基材を使用することもできる。従って、本発明にかかる高分子基材とは、上記チタン合金等の無機材料からなる基材も含むものとする。

【００４２】

また、上記高分子基材の形状としては、例えば、シート状、繊維状、チューブ状または、多孔体でもよく、用途に応じて適宜選択すればよい。

【００４３】

（酸化チタン複合体の製造方法）

ここで、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体の製造方法について説明する。

【００４４】

本発明にかかる酸化チタン複合体の製造方法は、大別すると２つの方法がある。すなわち、（１）高分子基材および／または酸化チタンの表面を修飾した後に両者を化学結合させる、（２）酸化チタンと高分子基材との両方共、表面処理せずに化学結合させる方法である。

【００４５】

本実施の形態では、上記（１）の方法のうち、酸化チタンが、高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体の製造方法であって、上記高分子基材に活性基を導入する活性基導入工程と、酸化チタンに該活性基と反応可能な反応性官能基を導入する反応性官能基導入工程と、上記活性基と反応性官能基とを反応させる反応工程とを含む方法について説明する。

【００４６】

より具体的には、例えば、活性基を有する高分子基材として、表面にカルボキシル基を有するビニル系重合性単量体をグラフト重合させたシリコーンゴムと、表面に反応性官能基を導入した酸化チタンの粒子として、アミノ基を導入した酸化チタンとを用い、両者を反応させることにより、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体を製造する例について説明する。

【００４７】

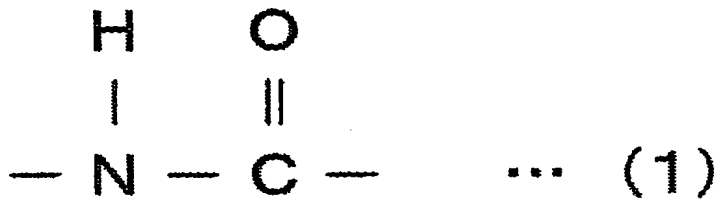
つまり、活性基と反応性官能基とを反応させることにより、上記酸化チタンと高分子基材とを結合する化学結合が形成されることとなる。

【００４８】

本実施の形態にかかる酸化チタン複合体が有する化学結合、すなわち、上記酸化チタンと高分子基材とを結合する化学結合としては、酸化チタン・高分子基材間の結合強度が十分に得られるものであれば、特に限定されるものではないが、以下に示す化学結合を一例として挙げることができる。

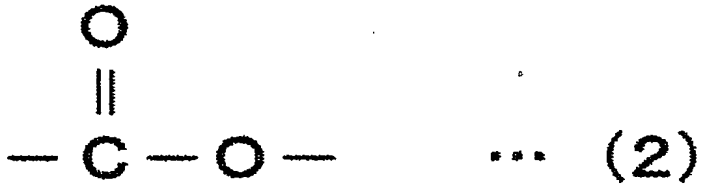
【００４９】

【化１】



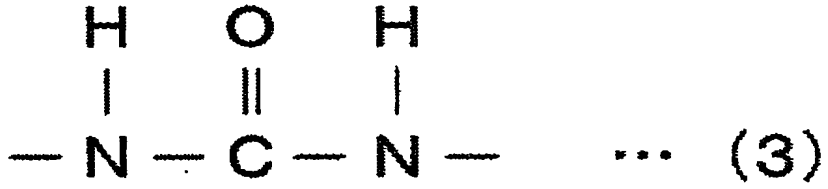
【００５０】

【化２】



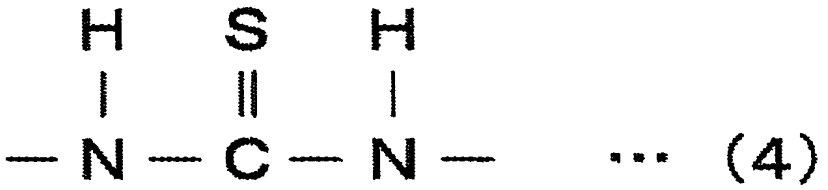
【００５１】

【化３】



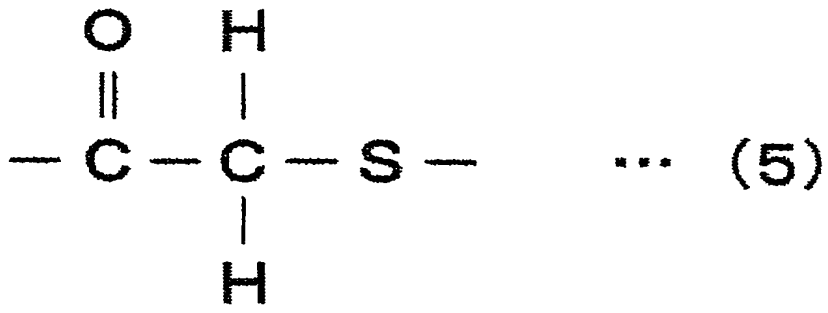
【００５２】

【化４】



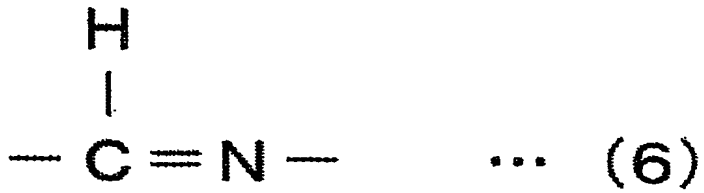
【００５３】

【化５】



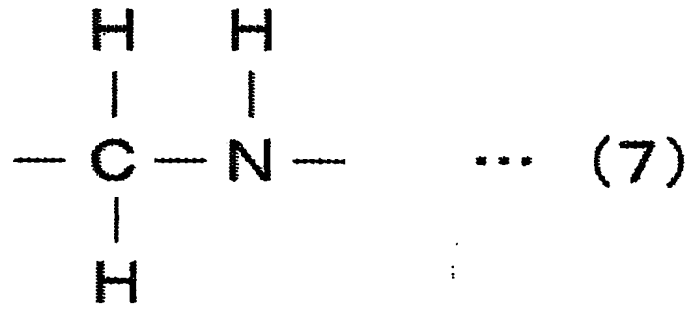
【００５４】

【化６】



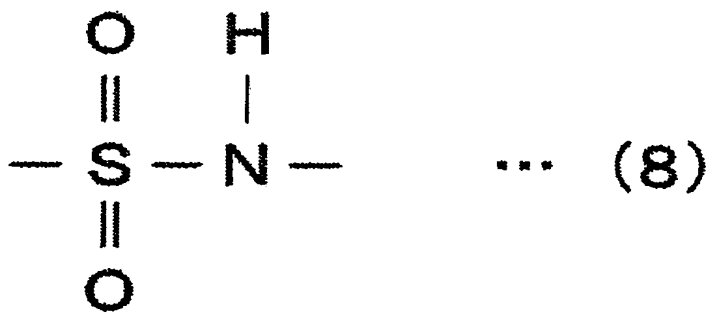
【００５５】

【化７】



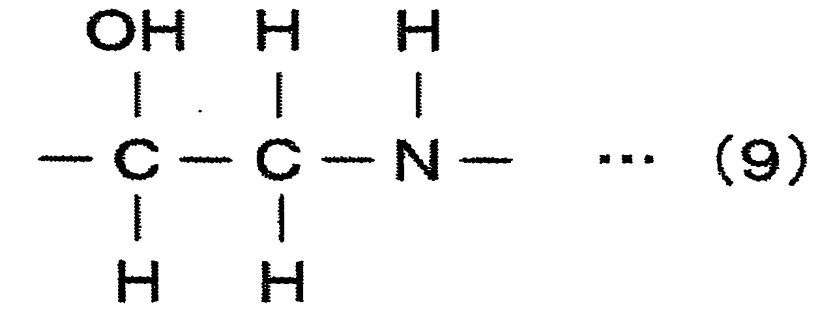
【００５６】

【化８】



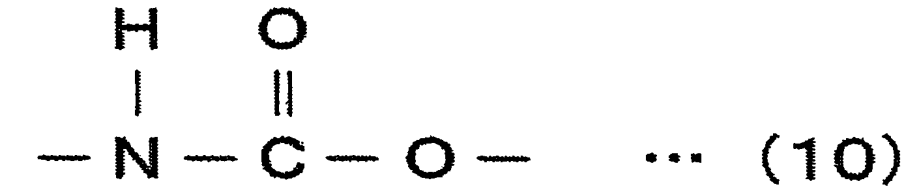
【００５７】

【化９】



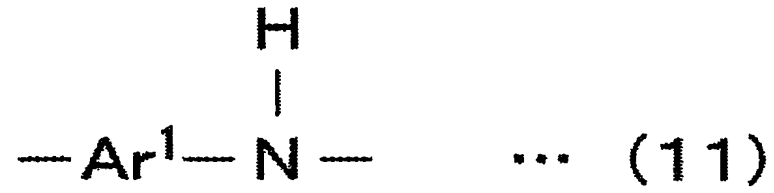
【００５８】

【化１０】



【００５９】

【化１１】



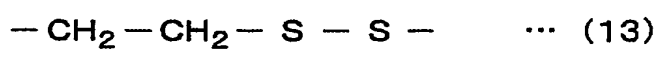
【００６０】

【化１２】



【００６１】

【化１３】



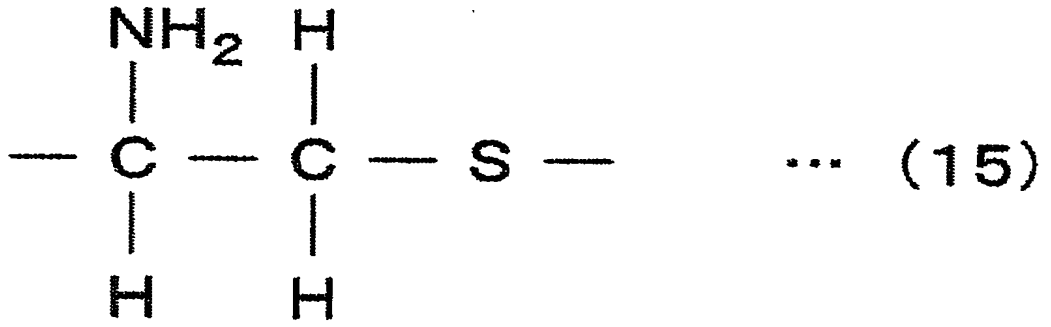
【００６２】

【化１４】

－Ｓ－　　…（14）

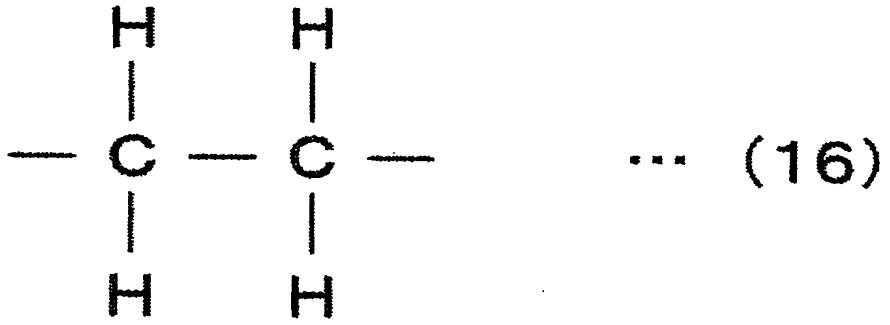
【００６３】

【化１５】



【００６４】

【化１６】



【００６５】

これらの化学結合は、酸化チタンに導入された反応性官能基と高分子基材に導入された活性基との間の反応によって得られる。

【００６６】

以下に、上記例示の化学結合のうち、化学式（１）で示されるアミド基について具体的に説明する。アミド結合は、アミノ基と、カルボキシル基、アジドカルボニル基、クロロカルボニル基、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドカルボン酸エステルおよび／または酸無水物との反応；カルボキシル基と、Ｎ－アセチルアミノ

基および／またはＮ－トリメチルシリルアミノ基との反応；イソシアナート基とカルボキシル基との反応；等により得られる。適切な反応条件は、それぞれの組合わせによって異なり、反応が進むのであれば、反応条件は特に限定されるものではない。

【００６７】

例えば、アミノ基とカルボキシル基との組合わせの場合、まず、溶媒中に酸化チタンを加え、攪拌して、この酸化チタンを分散させた後、この中に、高分子基材を浸漬する。そして、上記高分子基材を溶媒から引き上げた後に、洗浄して、特定の反応条件にて高分子基材が有する活性基と酸化チタンが有する反応性官能基とを反応（縮合反応）させる。

【００６８】

このとき、酸化チタンの使用量の下限値は、活性基を有する高分子基材１重量部に対して、０．００１重量部以上がより好ましく、０．０１重量部以上がさらに好ましい。一方、酸化チタンの使用量の上限値は、活性基を有する高分子基材１重量部に対して、１００重量部以下がより好ましく、５０重量部以下がさらに好ましい。上記下限値が０．００１重量部よりも少ないと、高分子基材の表面に均一に酸化チタンの粒子が吸着せず、均一な被膜表面を形成することができなくなる場合がある。一方、上記上限値が１００重量部よりも多い場合には、経済的でない。

【００６９】

また、酸化チタンを分散させる溶媒としては、具体的には、例えば、水；トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；等が挙げられる。上記溶媒の使用量の下限値としては、上記高分子基材１重量部に対して、０．１重量部以上がより好ましく、１．０重量部以上がさらに好ましい。上記下限値が０．１重量部よりも少ない場合、高分子基材の表面に均一に酸化チタンの粒子が吸着せず、均一な被膜表面を形成することができなくなる場合がある。一方、上記溶媒の使用量の上限値としては、上記高分子基材１重量部に対して、１０００重量部以下がより好ましく、５００重量部以下がさらに

好ましい。上記上限値が１０００重量部よりも多い場合には、経済的でない。

【００７０】

そして、高分子基材を溶媒から引き上げた後、高分子基材が有する活性基と酸化チタンが有する反応性官能基と反応させる反応温度の下限値としては、１２０℃以上がより好ましく、１４０℃以上がさらに好ましく、１６０℃以上が特に好ましい。上記反応温度が１２０℃よりも低い場合には、縮合反応が十分に進行しない恐れがある。一方、上記反応温度の上限値としは、２００℃以下がより好ましく、１８０℃以下がさらに好ましい。上記反応温度が２００℃よりも高いと、高分子基材が劣化する場合がある。

【００７１】

また、上記縮合反応は、減圧下で行うことがより好ましい。上記減圧度の下限値としては、０．０１ｍｍＨｇ（１．３３Ｐａ）以上がより好ましく、０．１ｍｍＨｇ以上がさらに好ましい。上記減圧度の下限値が０．０１ｍｍＨｇよりも低い場合には、装置等の設備面において、経済的でない。一方、上記減圧度の上限値としては、１０ｍｍＨｇ（１．３３ｋＰａ）以下がより好ましく、５．０ｍｍＨｇ以下がさらに好ましい。上記減圧度の上限値が１０ｍｍＨｇよりも高い場合には、縮合反応が起こり難くなり、反応時間が長時間となる。また、アミノ基とカルボキシル基とでアミド結合を形成する場合には、縮合剤、例えば、カルボジイミド等を用いることで低温にて合成することができる。具体的には、例えば、４℃～室温（２５℃）にて、１～６時間反応させることで上記アミド結合が形成される。

【００７２】

また、上記化学式（２）で示されるエステル結合は、カルボキシル基とヒドロキシル基、ジアゾカルボニル基および／またはジアゾアルキル基の反応等により得られる。適切な反応条件は、それぞれの組合わせによって異なり、特に限定されるものではない。具体的に、例えば、カルボキシル基とヒドロキシル基との組み合わせの場合、有機溶媒中で、カルボキシル基とヒドロキシル基とを反応させる方法等が挙げられる。

【００７３】

上記化学式（３）で示される尿素結合は、アミノ基とイソシアナート基とを反応させることにより得られる。反応条件としては、特に限定されるものではないが、例えば、有機溶媒中、室温でアミノ基とイソシアナート基とを反応させる方法等が挙げられる。

【００７４】

上記化学式（４）で示されるチオ尿素結合は、アミノ基とイソチオシアナート基とを反応させることにより得られる。反応条件としては、特に限定されるものではないが、例えば、ｐＨ９の炭酸ナトリウム緩衝溶液中で、０℃～室温の温度範囲内でアミノ基とイソチオシアナート基とを１～２４時間反応させる方法等が挙げられる。

【００７５】

上記化学式（５）で示されるβ－ケトチオエーテル結合は、メルカプト基とα－ハロアセチル基の反応等により得られる。反応条件としては、特に限定されるものではないが、例えば、水中、室温、ｐＨ７～８の弱アルカリの条件でメルカプト基とα－ハロアセチル基とを反応させる方法等が挙げられる。

【００７６】

上記化学式（６）で示されるシッフ塩基構造は、アミノ基と、アルデヒドまたはケトンとして機能しうる部分との反応等により得られる。反応条件としては、例えば、アルカリ水溶液中、室温で両者を反応させる方法等がある。また、上記のシッフ塩基構造を、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の公知の還元剤を用いて還元することにより、化学式（７）で示される２級、３級アミン構造を得ることができる。

【００７７】

上記化学式（８）で示されるスルファミド結合は、アミノ基と、塩化スルフォニル基および／またはスルフォン基との反応等により得られる。適切な反応条件は、それぞれの組合わせによって異なり、特に限定されるものではないが、具体的に、例えば、アミノ基とスルフォニル基との組合わせの場合、①有機溶媒中、室温で、アミノ基とスルフォニル基とを反応させる方法、②水中、ｐＨ９～１０のアルカリの条件で反応させる方法等がある。

【００７８】

上記化学式（９）で示されるヒドロキシー２級アミン構造は、アミノ基とエポキシ基との反応により得られる。反応条件については特に限定されるものではないが、例えば、水中、室温下、ｐＨ８～１０の条件で反応させる方法等がある。

【００７９】

上記化学式（１０）で示されるカルバメート結合は、ヒドロキシル基とイソシアナート基および／または炭酸ジエステルとの反応等により得られる。適切な反応条件については、組合わせによって異なり、特に限定されるものではない。例えば、ヒドロキシル基とイソシアナート基との組合わせの場合、トルエン溶媒中、還流下でヒドロキシル基とイソシアナート基とを反応させる方法等がある。

【００８０】

上記化学式（１１）で示されるアリールアミン構造は、アミノ基とハロゲン化アリール基および／またはスルフォン化アリール基との反応等によって得られる。適切な反応条件については、それぞれの組合わせによって異なり、特に限定されるものではないが、具体的には、例えば、アミノ基とハロゲン化アリール基の場合、アルカリ条件下、水溶液中で、アミノ基とハロゲン化アリール基とを反応させる方法等がある。なお、上記化学式（１１）中のＡｒ^{1}は、アリール基を示している。

【００８１】

上記化学式（１２）で示されるアリールチオエーテル結合は、メルカプト基と、ハロゲン化アリール基および／またはスルフォン化アリール基との反応等により得られる。適切な反応条件については、それぞれの組合わせによって異なり、特に限定されるものではないが、具体的には、例えば、メルカプト基とハロゲン化アリール基との場合、メタノール溶媒中、０℃でピペリジンを触媒として用いて、メルカプト基とハロゲン化アリール基を反応させる方法等がある。なお、上記化学式（１２）中のＡｒ^{2}は、アリール基を示している。

【００８２】

上記化学式（１３）で示されるスルフィド結合は、メルカプト基と、スルフィド結合との交換反応によって得られる。適切な反応条件は、特に限定されるもの

ではなく、例えば、ｐＨ７～８の水溶液中、室温でメルカプト基とスルフィド結合とを反応させる方法等がある。

【００８３】

上記化学式（１４）で示されるチオエーテル結合は、メルカプト基と、アクリロイル基および／またはマレイン酸イミドとの反応等により得られる。適切な反応条件については、それぞれの組合わせによって異なり、特に限定されるものではないが、具体的には、例えば、メルカプト基とアクリロイル基との場合、中性～アルカリ性溶液中で、メルカプト基とアクリロイル基とを反応させる方法等がある。

【００８４】

上記化学式（１５）で示されるβ－アミノチオエーテル結合は、メルカプト基とアジリジンおよび／またはイミンとの反応等により得られる。適切な反応条件については、それぞれの組合わせによって異なり、特に限定されるものではないが、具体的には、例えば、メルカプト基とアジリジン基との場合、水溶液中、弱アルカリ条件下で反応させる方法等がある。

【００８５】

上記化学式（１６）で示されるビニル結合は、ビニル重合反応等により得られる。適切な反応条件については、それぞれの組合わせによって異なり、特に限定されるものではないが、具体的には、例えば、ビニル基を導入したTiO_2粒子（酸化チタン粒子）に対して、高分子基材からビニル基化合物をグラフト重合させることにより、両者を結合させる方法等がある。

【００８６】

これらの化学結合は、酸化チタンの粒子表面の反応性官能基と高分子基材表面の活性基との間の反応によって得られる。従って、上記例示の組合わせのうち、一方が反応性官能基であり、他方が活性基であればよい。具体的には、例えば、アミノ基と、カルボキシル基との反応により、化学式（１）に示すようなアミド結合を得る場合、アミノ基は上記活性基であってもよく、また、反応性官能基であってもよい。同様に、カルボキシル基が反応性官能基であってもよく、また、活性基であってもよい。

【００８７】

（活性基導入工程）

ここで、高分子基材に活性基を導入する工程（活性基導入工程）について説明する。

【００８８】

高分子基材に活性基を導入する方法としては、例えば、高分子基材の表面に、例えば、酸・アルカリ処理、コロナ放電および／またはプラズマ照射を施した後、表面グラフト重合法等を行うことにより導入する等の方法が挙げられる。

【００８９】

ここで、表面グラフト重合法を用い、高分子基材としてポリジメチルシクロヘキサン系シリコーンゴムを用いる場合における、活性基の導入方法の例について説明する。

【００９０】

高分子基材であるポリジメチルシロキサン系シリコーンゴムに、グラフト重合により、活性基を導入する場合、まず、高分子基材の表面をコロナ処理またはプラズマ照射により処理した後、この処理された高分子基材と重合性単量体とを溶媒に投入し、不活性ガス雰囲気下、かつ、減圧下で重合する。

【００９１】

上記溶媒としては、例えば、水；トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；等が挙げられる。上記溶媒の使用量の下限値としては、上記処理された高分子基材１重量部に対して、０．１重量部以上がより好ましく、１．０重量部以上がさらに好ましい。上記溶媒の使用量が０．１重量部よりも少ない場合には、高分子基材の表面に、活性基を均一に導入することが難しくなる。一方、上記溶媒の使用量の上限値としては、上記処理された高分子基材１重量部に対して、１０００重量部以下がより好ましく、５００重量部以下がさらに好ましい。上記溶媒の使用量が１０００重量部よりも多い場合には、経済的でない。

【００９２】

また、上記グラフト重合に用いる重合性単量体としては、酸化チタン粒子の表面の反応性官能基と反応して化学結合を形成する活性基を末端（または側鎖）に有していれば特に限定されるものではない。換言すると、重合性単量体は、例えば、上記化学式（１）～（１６）に示される化学結合を形成するための活性基を有している。上記重合性単量体としては、具体的には、例えば、（メタ）アクリル酸、アコニット酸、イタコン酸、メサコン酸、シトラコン酸、フマル酸、マレイン酸、ビニルスルホン酸、アクリルアミド－２－メチルプロパンスルホン酸、ビニルスルホン酸、および、これらの各種金属塩またはハロゲン化物；（メタ）アクリルアミド、２－ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、（メタ）アクリル酸モノグリセロール、Ｎ－〔トリス（ヒドロキシメチル）メチル〕アクリルアミド、Ｎ－ビニルピロリドン、Ｎ－（メタ）アクリロイルピロリドン、アクリロイルモルホリン、マレイン酸イミド、無水マレイン酸；アミノスチレン、カルボキシスチレン等のスチレン系単量体；グリシジル（メタ）アクリレート、（メタ）アクリロイルオキシエチルトリメトキシシラン、ビニルベンジルアミン等が挙げられる。

【００９３】

上記重合性単量体の添加量の下限値としては、酸化チタン粒子１重量部に対して、０．００１重量部以上がより好ましく、０．０１重量部以上がさらに好ましい。上記重合性単量体の添加量が０．００１重量部よりも少ない場合には、高分子基材の表面に十分な量の活性基を導入することが困難になる。一方、上記重合性単量体の添加量の上限値としては、酸化チタン粒子１重量部に対して、１００重量部以下がより好ましく、５０重量部以下がさらに好ましい。上記重合性単量体の添加量が１００重量部よりも多い場合には経済的でない。

【００９４】

また、上記高分子基材と重合性単量体とを重合させる重合温度の下限値としては、４０℃以上がより好ましく、５０℃以上がさらに好ましい。上記重合温度が４０℃よりも低い場合には、グラフト重合が十分に行われない場合がある。一方、重合温度の上限値としては、１００℃以下がより好ましく、８０℃以下がさらに好ましい。上記重合温度が１００℃よりも高い場合には、グラフト効率が減少

する場合がある。

【００９５】

また、高分子基材に活性基として、例えば、ビニル基を導入するには、高分子基材と、活性基含有化合物とを、触媒、重合禁止剤および溶媒の混合溶液中で反応させればよい。

【００９６】

上記活性基含有化合物としては、具体的には、例えば、２－メタクリロイルオキシエチルイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート等が挙げられる。上記溶媒としては、極性溶媒が好ましく、例えば、脱水ジメチルスルフォキシド、脱水ジメチルフォルムアミド等が好適に使用される。重合禁止剤は、高分子基材に導入された活性基同士、および、活性基含有化合物同士が重合しないために添加する。上記重合禁止剤としては、例えば、ヒドロキノン等が挙げられる。触媒としては、例えば、ジブチルチン（IV）ジラウレート等が挙げられる。

【００９７】

上記活性基含有化合物の添加量の下限値としては、高分子基材に対して、１０重量％以上がより好ましく、５０重量％以上がさらに好ましく、１００重量％以上が特に好ましい。上記添加量が１０重量％よりも少ないと、高分子基材に、十分な量の活性基が導入されない場合がある。一方、上記添加量の上限値としては、高分子基材に対して、５００重量％以下がより好ましく、４００重量％以下がさらに好ましく、３００重量％以下が特に好ましい。上記添加量が５００重量％よりも多いと経済的でない。

【００９８】

そして、反応温度の下限値としては、３０℃以上がより好ましく、４０℃以上がさらに好ましく、４５℃以上が特に好ましい。上記反応温度が３０℃よりも低ければ、反応が十分に起こらず、高分子基材に活性基が導入されない場合がある。一方、反応温度の上限値としては、１００℃以下がより好ましく、８０℃以下がさらに好ましく、６０℃以下が特に好ましい。反応温度が１００℃よりも高いと、高分子基材に導入された活性基同士が反応する恐れがある。また、高分子基材が劣化する場合もある。なお、反応時間は、反応温度等により適宜設定すれば

よい。以上のような条件で反応させることにより、高分子基材に活性基を簡単に導入することができる。

【００９９】

高分子基材に対する活性基の導入率（重量％）の下限値としては、０．１重量％以上がより好ましく、１．０重量％以上がさらに好ましく、２．０重量％以上が特に好ましい。導入率が０．１重量％よりも少ないと、高分子基材に導入されるアルコキシシリル基の数が少なくなり、酸化チタン複合体を製造することができなくなる恐れがある。一方、導入率の上限値としては、３０重量％以下がより好ましく、２５重量％以下がさらに好ましく、２０重量％以下が特に好ましい。上記導入率が３０重量％よりも多いと、高分子基材に導入された活性基の数が多くなり、この活性基同士が反応する場合がある。

【０１００】

なお、上記活性基は、高分子基材の表面の高分子が有する活性基であってもよい。

【０１０１】

（反応性官能基導入工程）

上記酸化チタンに反応性官能基を導入する工程（反応性官能基導入工程）について以下に説明する。酸化チタンに反応性官能基を導入する方法としては、具体的には、例えば、反応性官能基を有するシランカップリング剤と酸化チタンとを反応させればよい。

【０１０２】

ここで、上記シランカップリング剤について説明する。シランカップリング剤は、化学式（１７）に示すような化学構造をしている。

【０１０３】

$Z-Si-(OR)_3$　　・・・（１７）

上記Ｚは、各種合成樹脂等の有機材料（高分子基材または高分子基材が有する活性基）と化学結合することができる反応性官能基であればよく、具体的には、例えば、ビニル基、エポキシ基、アミノ基、（メタ）アクリロキシ基、メルカプト基等の上記化学式（１）～化学式（１６）に示される化学結合を形成すること

ができる基が挙げられる。すなわち、本実施の形態で使用されるシランカップリング剤は、少なくとも反応性官能基を有している。また、上記Ｓｉ－（ＯＲ）$_3$は、酸化チタンと化学結合することができる官能基であればよく、具体的には、ＯＲとしては、例えば、メトキシ基、エトキシ基等が挙げられる。また、上記化学式（１７）中の反応性官能基Ｚと、Ｓｉとは、高分子鎖で結合されていてもよく、低分子鎖で結合されていてもよく、直接結合されていてもよい。

【０１０４】

すなわち、上記シランカップリング剤としては、具体的には、例えば、ビニルトリクロルシラン、ビニルトリメトキシシラン、ビニルトリエトキシシラン等のビニル系シランカップリング剤；β－（３，４エポキシシクロヘキシル）エチルトリメトキシシラン、γ－グリシドキシプロピルトリメトキシシラン、γ－グリシドキシプロピルメチルジエトキシシラン、γ－グリシドキシプロピルトリエトキシシラン等のエポキシ系シランカップリング剤；ｐ－スチリルトリメトキシシラン等のスチリル系シランカップリング剤；γ－メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン、γ－メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン、γ－メタクリロキシプロピルメチルジエトキシシラン、γ－メタクリロキシプロピルトリエトキシシラン等のメタクリロキシ系シランカップリング剤；γ－アクリロキシプロピルトリメトキシシラン等のアクリロキシ系シランカップリング剤；Ｎ－β（アミノエチル）γ－アミノプロピルトリメトキシシラン、Ｎ－β（アミノエチル）γ－アミノプロピルメチルジメトキシメトキシシラン、Ｎ－β（アミノエチル）γ－アミノプロピルトリエトキシシラン、γ－アミノプロピルトリメトキシシラン、γ－アミノプロピルトリエトキシシラン、γ－トリエトキシ－Ｎ－（１，３－ジメチル－ブチリデン）プロピルアミン、Ｎ－フェニル－γ－アミノプロピルトリメトキシシラン、Ｎ－（ビニルベンジル）－β－アミノエチル－γ－アミノプロピルトリメトキシシランの塩酸塩、特殊アミノシラン等のアミノ系シランカップリング剤；γ－ウレイドプロピルトリエトキシシラン等のウレイド系シランカップリング剤；γ－クロロプロピルトリメトキシシラン等のクロロプロピル系シランカップリング剤；γ－メルカプトプロピルトリメトキシシラン、γ－メルカプトプロピルメチルジメトキシシラン等のメルカプト系シランカップリン

グ剤；ビス（トリエトキシプロピル）テトラスルフィド等のスルフィド系シランカップリング剤；γ－イソシアネートプロピルトリエトキシシラン等のイソシアネート系シランカップリング剤等が挙げられる。上記例示のシランカップリング剤のうち、重合性モノマーであるという点で、γ－メタクリロキシプロピルトリメトキシシランがより好ましい。上記シランカップリング剤は、高分子基材の種類、および、高分子基材が有する活性基の種類等によって適宜選択すればよい。

【０１０５】

上述したように、シランカップリング剤は、一方の端に反応性官能基を有しており、他方の端に官能基を有しているので好適に使用することができる。なお、上記反応性官能基とは、活性基と反応することができるものである。また、官能基とは、酸化チタンと反応することができるものである。また、以下の説明では、シランカップリング剤を用いて酸化チタンに活性基を導入する例について説明する。

【０１０６】

上記反応性官能基を有するシランカップリング剤と酸化チタンとを反応させる際の反応条件としては、反応の種類、用いるシランカップリング剤の種類等によって異なり、特に限定されるものではない。また、上記反応の種類としては、例えば、乾式法や湿式法等が好適である。

【０１０７】

乾式法の場合には、高速攪拌機中に酸化チタンの粒子を投入して、そこに、一端に官能基、他端に反応性官能基を有するシランカップリング剤を滴下、または、スプレーにより添加し均一に攪拌した後に乾燥させるようになっている。このとき、シランカップリング剤の添加量としては、酸化チタン粒子１重量部に対して０．０００１～１０重量部の範囲内がより好ましい。

【０１０８】

一方、湿式法の場合には、有機溶媒中に、酸化チタンの粒子とシランカップリング剤とを添加して、攪拌しながら、室温～１５０℃の温度範囲内で、１０分～１０日間反応させた後、溶媒および未反応のシランカップリング剤を除去して、乾燥させるようになっている。

【０１０９】

このとき、用いる有機溶媒としては、例えば、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；等が挙げられる。上記有機溶媒の使用量の下限値としては、酸化チタン粒子（酸化チタンの粒子）１重量部に対して、０．１重量部以上がより好ましく、０．５重量部以上がさらに好ましい。上記有機溶媒の使用量が０．１重量部よりも少ない場合には、反応系が均一になり難く、酸化チタン粒子の表面が均一に修飾されない場合がある。一方、上記有機溶媒の使用量の上限値としては、酸化チタン粒子１重量部に対して、１０００重量部以下がより好ましく、５０重量部以下がさらに好ましい。上記有機溶媒の使用量が１０００重量部よりも多い場合には、経済的でない。

【０１１０】

シランカップリング剤の添加量の下限値としては、酸化チタン粒子１重量部に対して、０．０００１重量部以上がより好ましく、０．００１重量部以上がさらに好ましい。シランカップリング剤の添加量が０．０００１重量部よりも少ない場合には、酸化チタン粒子の表面に導入される反応性官能基の量が十分でなくなる恐れがある。一方、シランカップリング剤の添加量の上限値としては、酸化チタン粒子１重量部に対して、１０重量部以下がより好ましく、５重量部以下がさらに好ましい。シランカップリング剤の添加量が１０重量部よりも多い場合には、経済的でない。なお、この理由については、上記乾式法の場合も同様である。

【０１１１】

また、反応温度の下限値としては、室温（２５℃）以上がより好ましい。反応温度が室温よりも低い場合には、反応に長時間を要する場合がある。一方、反応温度の上限値としては、１５０℃以下がより好ましく、１００℃以下がさらに好ましい。反応温度が１５０℃よりも高い場合には、シランカップリング剤の末端の、反応性官能基および／または官能基が好ましくない副反応を起こす場合がある。

【０１１２】

また、反応性官能基導入工程によって、反応性官能基が導入された酸化チタン

の光触媒活性を長時間持続させるためには、上記反応温度は、８０℃程度が好ましい。

【０１１３】

（反応工程）

反応工程では、上記活性基導入工程により高分子基材に導入された活性基と、反応性官能基導入工程により酸化チタンに導入された反応性官能基とを反応させる。具体的には、上記酸化チタンを分散させた分散液に、上記高分子基材を浸漬することにより、高分子基材の表面に酸化チタンを吸着させる。そして、上記反応性官能基と上記活性基とを反応させる。なお、以下の説明では、高分子基材にシリコーンゴムを用い、上記高分子基材と酸化チタンとをアミド結合により結合させる例について説明する。

【０１１４】

上記酸化チタンを分散させる分散媒としては、具体的には、例えば、水；トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；等の有機溶媒が挙げられる。上記例示の溶媒のうち、酸化チタンを良好に分散させる点で、水、アルコール類が好適に使用される。また、例えば、ヘキサンやトルエン等の炭化水素系溶媒を用いる場合、酸化チタンを良好に分散させるためには、例えば、①スターラー等の攪拌装置で強力に攪拌する、②超音波装置を用いて分散させる、③上記攪拌装置および超音波装置を併用する、等の方法を用いればよい。

【０１１５】

上記分散液の調整において、酸化チタンの添加量の下限値としては、上記分散媒に対して、０．１重量％以上がより好ましく、０．２重量％以上がさらに好ましく、０．５重量％以上が特に好ましい。上記酸化チタンの添加量が０．１重量％よりも少ないと、高分子基材の表面に均一に酸化チタンが吸着せず、均一な被覆表面を形成できなくなる場合がある。一方、上記酸化チタンの添加量の上限値としては、上記分散媒に対して、５．０重量％以下がより好ましく、４．０重量％以下がさらに好ましく、３．０重量％以下が特に好ましい。上記添加量が５．

０重量％よりも多い場合には、高分子基材の表面に吸着する酸化チタンの量よりも、分散液に残存する酸化チタンの量が著しく多くなり、経済的でない。

【０１１６】

上記高分子基材の表面に吸着した酸化チタンの反応性官能基と上記活性基とを反応させる反応温度の下限値としては、２５℃以上がより好ましく、５０℃以上がさらに好ましく、８０℃以上が特に好ましい。上記反応温度が２５℃よりも低いと、反応性官能基と上記活性基とが反応しない場合がある。一方、上記反応温度の上限値としては、２００℃以下がより好ましく、１７５℃以下がさらに好ましく、１５０℃以下が特に好ましい。上記反応温度が２００℃よりも高い場合には、高分子基材が分解する場合がある。

【０１１７】

なお、上記分散液に高分子基材を浸漬した後、反応させる前に、上記分散媒と同じ溶媒で、高分子基材を洗浄することがより好ましい。上記高分子基材を浸漬した後の高分子基材の表面には、酸化チタンが積層されており、洗浄しないで反応させると、酸化チタンが積層された状態のまま、複合化するため、高分子基材の物性を損なわせたり、強度が不十分になる場合がある。

【０１１８】

また、必要に応じて、真空条件下で反応させてもよい。真空条件下で酸化チタンの反応性官能基と高分子基材の活性基とを反応させることにより、より早く酸化チタン複合体を製造することができる。なお、真空条件下で反応させる場合、反応を行う圧力としては、０．０１ｍｍＨｇ（１．３３Ｐａ）～１０ｍｍＨｇ（１．３３ｋＰａ）の範囲内が好ましい。

【０１１９】

なお、高分子基材の種類、反応性官能基および／または活性基の種類によって、上記反応工程の反応条件や溶媒の種類等は適宜変更すればよい。

【０１２０】

（酸化チタン複合体）

以上の製造方法により得られた本実施の形態にかかる酸化チタン複合体は、高分子基材の表面に、酸化チタンが化学結合されている。具体的には、酸化チタン

に導入された反応性官能基と、上記高分子基材が有する活性基とが、化学結合している。これにより、従来の酸化チタン複合体に比べて、酸化チタンが高分子基材から剥離し難くなっている。言い換えると、長期間、高分子基材の表面に酸化チタンを定着させておくことが可能となる。従って、酸化チタンの機能を長期間持続することができる酸化チタン複合体を提供することができる。

【０１２１】

また、得られた酸化チタン複合体の酸化チタン層の厚さとしては、高分子基材の厚さ、および、使用する用途により異なるが、例えば、経皮カテーテル用途の場合には、高分子基材の厚さを１００％としたとき、０．０００１％～１００％の範囲内がより好ましく、０．００１％～１０％の範囲内がさらに好ましい。上記酸化チタン層の厚さを上記範囲とすることにより、高分子基材の特性を損なわせることなく、生体適合性の優れた酸化チタン複合体を得ることができる。また、得られた酸化チタン複合体は、高分子基材の表面に酸化チタンが結合されており、柔軟性に優れている。

【０１２２】

このように、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体は、柔軟性、強度、生体に対する密着性および生体適合性に優れるため、経皮カテーテル、経皮端子等の経皮医療器具；人工血管、人工器官等の人工臓器等の医療用材料として好適に使用することができる。また、本実施の形態にかかる製造方法では、従来と比べて、より一層簡単、かつ、複雑な形状の酸化チタン複合体を製造することが可能である。

【０１２３】

また、酸化チタンは、殺菌性に優れている。具体的には、紫外線型光触媒酸化チタンに紫外線、もしくは可視型光触媒酸化チタンの場合には可視光を照射することにより、殺菌効果を発現することができる。従って、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体を、例えば、経皮デバイス（例えば、カテーテル）として生体内に埋設した場合、経皮デバイスの接合部付近に繁殖した様々な生体に害をなす菌等を殺菌、および上記菌による感染を防止することが簡単にできる。具体的には、生体外から、酸化チタン複合体に対して紫外線を照射することにより、殺菌

することが容易に可能となる。これにより、感染を防止することが可能となる。従って、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体は、例えば、人工臓器に付随した経皮デバイスの創製や、生体内に長期間に渡り埋植する場合に、生体内排除を抑制可能とする生体内インプラント材料の創製、在宅治療における輸液、栄養補給に伴う生体装着デバイスの創製等の医療用高分子に特に好適である。

【０１２４】

また、光触媒としての活性を制御するために、有機物または無機物で被覆した酸化チタン粒子も複合化に用いることができる。表面被覆に用いることができる無機物としては、例えば、ハイドロキシアパタイトが挙げられ、有機物としては、例えば、メタクリレート化合物が挙げられるが、上記これらに限定されるものではない。

【０１２５】

また、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体は、光により細胞の吸着・脱着を制御することが可能であるので、再生医療用細胞シート作製培養シャーレ等にも応用することができる。

【０１２６】

また、酸化チタンを高分子基材の表面により長時間、固着（定着）させておくことが可能となるので、脱臭剤、抗菌・抗カビ材、水処理材、防曇材、防汚材として、好適に使用することができる。

【０１２７】

また、酸化チタンによる高分子基材の新規な表面修飾法を提供することができる。

【０１２８】

また、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体の上に、必要に応じて、例えば、リン酸カルシウム系の化合物を積層させることもできる。リン酸カルシウム系の化合物は、生体安定性に優れているため、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体に積層させることにより、生体材料として好適に使用することができる。

【０１２９】

上記酸化チタンの上に、さらにリン酸カルシウム系の化合物を積層させる方法

としては、具体的には、例えば、（１）重合性単量体とリン酸カルシウム系の化合物からなる混合物の粒子を、この酸化チタン複合体、すなわち、高分子基材の酸化チタンが修飾された面の上に塗布して、その後、熱、光、または放射線等により重合性単量体を重合させて固化させる方法、（２）上記酸化チタン複合体をカルシウムイオンとリン酸イオンとを含む溶液に浸漬して、リン酸カルシウム系の化合物を析出させる方法、（３）上記酸化チタン複合体を、カルシウムイオンを含む溶液とリン酸イオンを含む溶液とに交互に浸漬して、リン酸カルシウム系の化合物を析出させる方法等が挙げられる。また、上記（１）の方法の場合には、適当な形状の型を用いることで、リン酸カルシウム系の化合物を所望の形状に積層させることができる。

【０１３０】

〔実施の形態２〕

本発明の他の実施の形態について以下に説明する。なお、説明の便宜上、前記実施の形態１にて示した各部材と同一の機能を有する部材には、同一の符号を付記し、その説明を省略する。

【０１３１】

本実施の形態にかかる酸化チタン複合体は、酸化チタンが、酸化チタンと化学結合可能な官能基を有する高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体であって、上記酸化チタンと、上記官能基とが、直接、化学結合してなる構成である。

【０１３２】

本実施の形態にかかる高分子基材の表面には、上記酸化チタンと化学結合可能な官能基を有している。上記「酸化チタンと、上記高分子基材が有する酸化チタンと反応可能な官能基とが、直接、化学結合してなる」とは酸化チタンと、上記官能基とが直接、化学結合していることである。つまり、本発明の酸化チタン複合体は、高分子基材と酸化チタンとが化学結合している。上記官能基としては、具体的には、例えば、アルコキシシリル基およびイソシアネート基等からなる群より選ばれる少なくとも１種類の官能基が挙げられる。上記高分子基材表面の官能基は、基材表面の高分子が有する官能基であってもよく、また、基材表面を、

例えば、酸・アルカリ処理、コロナ放電、プラズマ照射、表面グラフト重合等の公知の手段によって、上記高分子基材を改質することにより導入されたものであってもよい。

【０１３３】

また、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体の製造方法は、酸化チタンが、高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体の製造方法であって、上記高分子基材に、酸化チタンと化学結合可能な官能基を導入する導入工程を行い、上記高分子基材の官能基と上記酸化チタンとを反応させる官能基反応工程とを含む方法である。

【０１３４】

（導入工程）

上記導入工程では、高分子基材に、酸化チタンと化学結合可能な官能基を導入する。なお、以下の説明では、高分子基材に、酸化チタンと化学結合可能な官能基としてアルコキシシリル基を導入する場合について説明する。

【０１３５】

上記高分子基材に、官能基を導入する方法、すなわち、導入工程としては、公知の方法により行えばよく、特に限定されるものではないが、例えば、分子末端に、官能基を有するシランカップリング剤等を用いることにより、高分子基材に上記官能基を導入することができる。

【０１３６】

ここで、高分子基材にアルコキシシリル基を導入する方法の１つとして、シランカップッリング剤を用いて導入する方法について説明する。なお、高分子基材にアルコキシシリル基を導入する方法は、この方法に限定されるものではなく、種々の方法を採用することができる。

【０１３７】

上記シランカップリング剤を用いて、高分子基材にアルコキシシリル基を導入する方法としては、具体的には、例えば、コロナ処理を施した高分子基材に、末端に官能基を有するシランカップリング剤を直接導入してもよい。また、界面活性剤と過酸化系開始剤とを用いて高分子基材からプロトン（水素原子）を引き抜

いてラジカルを発生させることにより、上記官能基を有する非水溶性モノマーを高分子基材に、直接、グラフト重合させることができる。この方法を用いることにより、高分子基材に酸化チタンと化学結合可能な官能基を、直接、導入することができる。

【０１３８】

また、高分子基材にアルコキシシリル基を導入する方法としては、例えば、高分子基材に予め、上記シランカップリング剤が有する反応性官能基と反応することができる活性基を導入しておき、この活性基とシランカップリング剤の反応性官能基とを反応させることにより、高分子基材にアルコキシシリル基を導入してもよい。なお、上記活性基とは、具体的には、例えば、ビニル基、アミノ基等が挙げられるが、特に限定されるものではなく、上記シランカップリング剤の反応性官能基（上記化学式（１７）のＺ）の種類に応じて、適宜設定すればよい。従って、本実施の形態で使用するシランカップリング剤は、少なくとも官能基を有していればよく、官能基と反応性官能基とを有していることがより好ましい。なお、上記官能基とは、酸化チタンと化学結合可能なものであり、反応性官能基とは、上記活性基と化学結合可能なものである。

【０１３９】

ここで、高分子基材としてシルクフィブロインを用い、このシルクフィブロインに、活性基であるビニル基を導入しておき、このビニル基とシランカップリング剤の反応性官能基とを反応させることにより、高分子基材にアルコキシシリル基を導入する方法の具体的条件について説明する。

【０１４０】

上記高分子基材に活性基を導入する工程については、実施の形態１の活性基導入工程と同じであり、詳細な説明は省略する。

【０１４１】

次に、高分子基材に導入された活性基と、それぞれの末端に反応性官能基と官能基とを有するシランカップリング剤とを重合することにより、高分子基材に官能基であるアルコキシシリル基を導入する。

【０１４２】

上記シランカップリング剤としては、官能基を有し、かつ、末端の反応性官能基が、高分子基材に導入された活性基と重合することができるものであればよく、特に限定されるものではないが、活性基としてビニル基を導入した場合には、上記メタクリロキシ系シランカップリング剤である例えば、γ－メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン等が好適に使用することができる。

【０１４３】

そして、上記シランカップリング剤と活性基が導入された高分子基材とを、重合開始剤、溶媒の存在下で重合させることにより、高分子基材に官能基であるアルコキシシリル基を導入することができる。

【０１４４】

上記溶媒としては、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の無極性の有機溶媒が好適に使用される。

【０１４５】

また、重合開始剤としては、例えば、アゾビスイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等を用いればよい。

【０１４６】

上記シランカップリング剤の使用量（添加量）の下限値としては、上記活性基が導入された高分子基材に対して、１０重量％以上がより好ましく、５０重量％以上がさらに好ましく、１００重量％以上が特に好ましい。上記使用量が１０重量％よりも少ないと、十分な酸化チタンと反応するだけのアルコキシシリル基を導入することができない場合がある。一方、上記使用量の上限値としては、５００重量％以下がより好ましく、４００重量％以下がさらに好ましく、３００重量％以下が特に好ましい。上記使用量が５００重量％よりも多いと、経済的でない。

【０１４７】

また、重合は、窒素雰囲気下で行うことがより好ましい。重合温度の下限値としては、４０℃以上がより好ましく、４５℃以上がさらに好ましく、５０℃以上が特に好ましい。重合温度が４０℃よりも低いと、重合が十分に起こらず、高分子基材に官能基が導入されない場合がある。一方、重合温度の上限値としては、

８０℃以下がより好ましく、７５℃以下がさらに好ましく、７０℃以下が特に好ましい。重合温度が８０℃よりも高いと、高分子基材が劣化する場合がある。なお、重合時間としては、所望の導入率（高分子基材に官能基が導入される割合）となるように適宜設定すればよい。

【０１４８】

また、高分子基材に対する上記官能基の導入率（重量％）の下限値としては、０．１重量％以上がより好ましく、１重量％以上がさらに好ましい。ここで、導入率とは、高分子基材の単位重量あたりに導入されたシランカップリング剤の重量の割合である。上記導入率が０．１重量％以上であれば、上記高分子基材に、生体適合性を発現することができる十分な量の、酸化チタンを結合させることができる。一方、上記導入率の上限値としては、特に限定されるものではないが、上記導入率が１００重量％よりも高いと、高分子基材に結合する酸化チタンの量が多くなりすぎ、経済的でない場合がある。

【０１４９】

なお、高分子基材に、アルコキシシリル基を導入する方法としては、上記説明の方法に限定されるものではなく、種々の方法を用いることができる。また、上記反応条件については、高分子基材、活性基含有化合物およびシランカップリング剤の種類等によって、適宜設定されるものであり、特に限定されるものではない。このようにして、高分子基材の表面に官能基を導入することができる。

【０１５０】

なお、上記官能基がイソシアネート基である場合であり、かつ、イソシアネート基を末端に有するモノマーを高分子基材と重合することにより、高分子基材にイソシアネート基を導入する場合には、イソシアネート基が反応溶媒中の活性水素と反応して失活する恐れがあるため、脱水ジメチルスルフォキシド、脱水ジメチルフォルムアミド等の脱水溶媒中で反応させることが好ましい。

【０１５１】

また、活性水素を有する、水またはアルコール中で、末端にイソシアネート基有するモノマーを高分子基材と反応（重合）させる場合には、上記イソシアネート基が上記活性水素と反応するため、イソシアネート基を保護する必要がある。

具体的には、例えば、上記イソシアネート基を、フェノール、イミダゾール、オキシム、Ｎ－ヒドロキシイミド、アルコール、ラクタム、活性メチレン複合体等のブロック剤を用いて、保護することにより重合を行うことができる。イソシアネート基を保護している上記ブロック剤は、加熱することにより脱離させることができる。従って、イソシアネート基をブロック剤で保護しておき、他端に存在しているモノマーと高分子基材と重合させた後に、加熱することにより、高分子基材にイソシアネート基を導入することができる。つまり、表面にイソシアネート基を有している高分子基材を得ることができる。

【０１５２】

上記ブロック剤として、例えば、フェノールを用いた場合、１１０～１２０℃の範囲内で加熱することにより、イソシアネート基を保護しているブロック剤を脱離させることができる。また、ブロック剤として、例えば、イミダゾールを用いた場合には１１０～１３０℃の範囲内、オキシムを用いた場合には１３０～１５０℃の範囲内で加熱することにより、上記ブロック剤を脱離させることができる。上記ブロック剤としては、具体的には、例えば、メチルサリチレート、メチル－ｐ－ヒドロキシベンゾエート等のフェノール含有化合物；イミダゾール；メチルエチルケトキシム、アセトンオキシム等のオキシム含有化合物等が挙げられる。また、高分子基材の種類によっては、例えば、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド等のＮ－ヒドロキシイミド含有化合物；メトキシプロパノール、エチルヘキサノール、ペントール、エチルラクテート等のアルコール含有化合物；カプロラクタム、ピロリジノン等のラクタム含有化合物；エチルアセトアセテート等の活性メチレン化合物等を使用してもよい。

【０１５３】

なお、上記官能基としてイソシアネートを用いた場合における、その他の反応条件（例えば、高分子基材に対する添加量）等については、上記官能基がアルコキシシリル基の場合と同様であり、詳細な説明は省略する。

【０１５４】

（官能基反応工程）

官能基反応工程では、上記高分子基材に導入された官能基（例えば、イソシア

ネート基、アルコキシシリル基）と上記酸化チタンとを反応させる。この官能基反応工程は、上述した反応工程と同様の条件で行えばよく、詳細な説明は省略する。

【０１５５】

（酸化チタン複合体）

本実施の形態にかかる酸化チタン複合体は、酸化チタンが、酸化チタンと化学結合可能な官能基を有する高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体であって、上記酸化チタンと、上記高分子基材が有する官能基とが化学結合してなる構成である。

【０１５６】

以上のようにして得られる酸化チタン複合体は、さらに、酸化チタン表面を修飾することなく（前処理を必要とすることなく）製造することができる。

【０１５７】

また、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体の製造方法は、酸化チタンが、酸化チタンと化学結合可能な官能基を有する高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体の製造方法であって、上記高分子基材に、酸化チタンと化学結合可能な官能基を導入する導入工程と、上記高分子基材の官能基と上記酸化チタンとを反応させる反応工程を含む方法であってもよい。

【０１５８】

また、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体は、上記酸化チタン複合体の製造方法によって製造されていることがより好ましい。

【０１５９】

また、本実施の形態にかかる酸化チタン複合体の製造方法は、さらに、導入工程の前に、高分子基材に、活性基を導入する活性基導入工程を含み、導入工程では、反応性官能基と酸化チタンと化学結合可能な官能基とを含む化合物を用いて、該反応性官能基と上記活性基とを反応させる方法がより好ましい。

【０１６０】

上記の構成によれば、高分子基材に上記反応性官能基と反応することができる活性基を導入するので、多種の反応性官能基を選択することができる。これによ

り、上記官能基をより簡単に導入することができる。

【０１６１】

また、本発明にかかる酸化チタン複合体の製造方法は、酸化チタンが、高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体の製造方法であって、酸化チタンと高分子基材とを化学結合させる反応工程を含む方法であってもよい。

【０１６２】

上記の構成によれば、酸化チタンと高分子基材とを化学結合させているので、従来と比べて、酸化チタンと高分子基材とが強固に結合した酸化チタン複合体を提供することができる。

【０１６３】

また、本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、酸化チタンと高分子基材とが化学結合により結合された酸化チタン複合体の製造方法であって、酸化チタンに、高分子基材と反応可能な反応基を導入する反応基導入工程と、上記反応基と高分子基材とを反応させる結合工程を含む方法であってもよい。

【０１６４】

また、このとき、一端に反応基を有し、かつ、他端に反応性官能基を有するシランカップリング剤を用いることで、より簡単に酸化チタン複合体を製造することができる。

【０１６５】

【実施例】

以下、実施例および比較例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【０１６６】

〔実施例〕

この実施例は、高分子基材に活性基を導入して、酸化チタンに該活性基と反応可能な反応性官能基を導入した後、上記活性基と反応性官能基とを反応させることにより、酸化チタン複合体を製造する実施例である。

【０１６７】

（酸化チタン）

酸化チタン粒子（粒子径２００～３００ｎｍ、アナタース型、比表面積５m^2／ｇ；石原産業株式会社製）を１２０℃で２４時間乾燥させた後、３００ｍｌ３つ口フラスコに上記酸化チタン粒子５．０ｇと、無水トルエン１５０ｍｌ、γ－アミノプロピルトリエチルシラン（信越シリコーン株式会社製、品番；ＫＢＥ９０３）５．０ｍｌを入れ、１２０℃で、６時間還流することにより酸化チタンにアミノ基を導入したアミノ化酸化チタンを得た。なお、アミノ基が導入されたか否かを確認するために、（ａ）γ－アミノプロピルトリエチルシラン、（ｂ）未処理のアナタース型酸化チタン粒子、（ｃ）アミノ基を導入した酸化チタン粒子（反応時間３０分）、（ｄ）アミノ基を導入した酸化チタン粒子（反応時間６時間）の赤外分光スペクトルを測定した。その結果を図１に示す。図１の結果から酸化チタンにアミノ基が導入されていることが分かる。

【０１６８】

そして、得られたアミノ化酸化チタンを多量のトルエンにて遠沈法にて精製して、６０℃で１昼夜乾燥した。

【０１６９】

（シリコーンゴム）

一方、高分子基材としての、厚さ０．３ｍｍのシリコーンゴムシートの表面をコロナ放電により処理した。そして重合管中に、上記シリコーンゴムと１０重量％のアクリル酸水溶液２５ｍｌとを入れ、減圧下で脱気した後、封緘して６０℃で１時間重合させることにより、アクリル酸をシリコーンゴム表面にグラフト重合させた。これにより、シリコーンゴムの表面にカルボキシル気を導入したシリコーンゴムシート（カルボキシル基導入シリコーンシート）を得た。

【０１７０】

（酸化チタン複合体）

そして、上記アミノ基を導入したアミノ化酸化チタン粒子４０ｍｇを蒸留水２０ｍｌによく分散させて分散液とした後、１．５ｃｍの円形にくり抜いたカルボキシル基導入シリコーンシートを上記分散液に浸漬させて１時間静置することにより、シリコーンシートの表面に酸化チタン粒子を吸着させた。その後、酸化チタン粒子が吸着したシリコーンゴムシートを取り出し、流水中で長時間洗浄した

。次に、上記洗浄したシリコーンゴムシートを１８０℃、１ｍｍＨｇの減圧下、６時間加熱して、アミド結合を形成させることにより、酸化チタン複合体を得た。得られた酸化チタン複合体を走査型電子顕微鏡（以下、ＳＥＭと称する）で観察すると、図２に示すように、シリコーンゴムシートの表面に酸化チタンが化学結合していることが分かる。

【０１７１】

（細胞接着試験）

２４マルチウエルに実施例の酸化チタン複合体のシート（直径１．５ｃｍ）を静置して、マウス線維芽細胞（Ｌ９２９細胞）１×１０^5個を播種した後、２４時間培養した。その後、上記シートを取り出し、リン酸緩衝液にて３回洗浄した。洗浄したシートは１０％中性緩衝ホルマリンで固定した後、エタノール系列で脱水した後、ブタノールで置換して、凍結乾燥を行った。そして、凍結乾燥された上記シートに白金コートを施し、ＳＥＭ試料として、酸化チタン複合体に対する細胞接着の様子をＳＥＭにて観察した。その結果を図３に示す。この結果により、酸化チタン複合体のシートの表面には、細胞が良好に接着していることが分かる。

【０１７２】

〔比較例〕

アミノ基を導入していない未処理のアナタース型酸化チタン粒子の分散液にカルボキシル基を導入していない未処理のシリコーンゴムシートを浸漬した以外は、上記実施例と同様にして、酸化チタン複合体を得た。得られた酸化チタン複合体のＳＥＭを用いて観察した。その結果を図４に示す。

【０１７３】

また、上記実施例と同様にして、細胞接着試験を行った。その結果を図５に示す。その結果、未処理のシリコーンゴムシートを用いた場合には、細胞の接着が認められない。

【０１７４】

（アミノ化酸化チタンの光触媒活性）

上記の方法によって製造された、反応時間を変えて製造したアミノ化酸化チタ

ンと、反応温度が８０℃で還流した以外は上記と同様にして製造したアミノ化酸化チタンの光触媒活性を調べた。

【０１７５】

具体的には、上記反応温度、反応時間を変えて製造したアミノ化酸化チタン粒子７０ｍｇをそれぞれ別の密封ガラス容器に静置した。そして、上記ガラス容器に濃度が３００ｐｐｍとなるようにアセトアルデヒドを充填した。そこに、キセノンランプ（２０００μW）の光を当てて、所定時間経過後、上記ガラス容器から０．５ｍｌのガスを採取して、ガスクロマトグラフィーで上記ガス中のアセトアルデヒド濃度を測定した。そして、その結果（アセトアルデヒドの濃度変化量）から、アセトアルデヒド分解速度係数を求めた。その結果を表１、２に示す（表１はアミノ基を導入する反応時間を異ならせて、反応温度１２０℃で反応させた場合のアミノ化酸化チタン（サンプル１～６）、表２はアミノ基を導入する反応時間を異ならせて、反応温度８０℃で反応させた場合のアミノ化酸化チタン（サンプル７～９）の結果を示す）。このアセトアルデヒド分解速度係数が大きいほど、光触媒活性が高いことを示している。なお、表１、２中、反応時間が０分におけるアセトアルデヒド分解速度係数は、アミノ化していない酸化チタンを用いた場合の値を示している。

【０１７６】

【表１】

	反応温度(℃)	反応時間(分)	アセトアルデヒド分解速度係数
サンプル1	120	0	31.2
サンプル2	120	10	1.03
サンプル3		30	0.61
サンプル4		90	0.29
サンプル5		120	0.24
サンプル6		180	0.30

【０１７７】

【表２】

	反応温度(℃)	反応時間(分)	アセトアルデヒド分解速度係数
サンプル7	80	0	31.2
サンプル8	80	10	23.3
サンプル9		30	5.8

【０１７８】

この結果より、アミノ化した酸化チタンであっても光触媒活性を有していることが分かる。つまり、このアミノ化酸化チタンを用いて製造した酸化チタン複合体には、光触媒活性を有していることがわかる。また、この結果より、酸化チタン複合体には、抗菌性があることが分かる。また、反応温度が８０℃で製造したアミノ化酸化チタンのほうが、アミノ化する反応時間が少なくても、光触媒活性がより高いことがわかる。

【０１７９】

以上の結果により、本実施例の酸化チタン複合体は、高分子基材に酸化チタンが結合していることがわかる。また、細胞接着試験においても、本実施例の酸化チタン複合体は、良好に細胞が接着していることがわかる。これにより、本実施例の酸化チタン複合体は、医療用材料として好適に用いることができることが分かる。

【０１８０】

【発明の効果】

本発明の酸化チタン複合体は、以上のように、酸化チタンが、高分子基材と化学結合してなる構成である。

【０１８１】

上記の構成によれば、酸化チタンと高分子基材とが化学結合によって結合されている。従って、従来の酸化チタン複合体と比べて、酸化チタンと高分子基材とを強固に固定することができる。これにより、高分子基材の表面に、長期間、酸化チタンを定着（固着）させておくことができるという効果を奏する。

【０１８２】

本発明の酸化チタン複合体は、以上のように、活性基を有する高分子基材と、該活性基と反応可能な反応性官能基を有する酸化チタンとからなる酸化チタン複合体であって、上記活性基と反応性官能基とが化学結合してなる構成である。

【０１８３】

それゆえ、活性基と反応性官能基とが化学結合可能な組合わせを選べばよいので、より簡単に高分子基材と酸化チタンとを化学結合させることができるという効果を奏する。

【０１８４】

本発明の酸化チタン複合体は、以上のように、酸化チタンが、酸化チタンと化学結合可能な官能基を有する高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体であって、上記酸化チタンと、上記官能基とが、直接、化学結合してなる構成である。

【０１８５】

それゆえ、化学的な表面処理を行っていない酸化チタンと、高分子基材の有する該酸化チタンと化学結合可能な官能基とを、直接、化学結合させることにより、酸化チタンに、化学的前処理を施す必要がないという効果を奏する。

【０１８６】

本発明の医療用材料は、以上のように、上記酸化チタン複合体を用いてなる構成である。

【０１８７】

それゆえ、上記酸化チタン複合体を用いて構成されているので、長期間、上記酸化チタン複合体を生体内に埋植した場合でも、信頼性のより一層向上した医療用材料を提供することができるという効果を奏する。

【０１８８】

本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、以上のように、酸化チタンが、高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体の製造方法であって、上記高分子基材に活性基を導入する活性基導入工程と、酸化チタンに該活性基と反応可能な反応性官能基を導入する反応性官能基導入工程と、上記活性基と反応性官能基とを反応させる反応工程とを含む構成である。

【０１８９】

これにより、酸化チタンと高分子基材とが化学結合された酸化チタン複合体を簡単に製造することができるという効果を奏する。

【０１９０】

本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、上記反応性官能基導入工程では、反応性官能基を有するシランカップリング剤を用いることで、酸化チタンに、より簡単に反応性官能基を導入することができる。

【０１９１】

本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、以上のように、酸化チタンが、高分子基材に化学結合してなる酸化チタン複合体の製造方法であって、上記高分子基材に、酸化チタンと化学結合可能な官能基を導入する導入工程を行い、上記高分子基材の官能基と上記酸化チタンとを反応させる官能基反応工程とを含む構成である。

【０１９２】

従って、化学的前処理のために酸化チタンの特性が損なわれたり、変性したりする恐れがないという効果を奏する。

【０１９３】

本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、上記官能基がアルコキシシリル基およびイソシアネート基からなる郡より選ばれる少なくとも１種類の官能基であることがより好ましい。アルコキシシリル基およびイソシアネート基は、酸化チタンと直接、化学結合することができるので、好適に使用することができる。

【０１９４】

本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、上記導入工程では、上記官能基を有するシランカップリング剤を用いることで、酸化チタンに、より簡単に官能基を導入することができる。

【０１９５】

また、本発明の酸化チタン複合体の製造方法は、上記高分子基材を医療用高分子材料とすることにより、生体適合性が高い酸化チタン複合体を製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【図１】

実施例のγ－アミノプロピルトリエチルシランと酸化チタンとアミノ化酸化チタンとの赤外吸収スペクトルである。

【図２】

実施例の酸化チタン複合体の表面の画像である。

【図３】

実施例の酸化チタン複合体を用いて細胞を定着させたときの、酸化チタン複合体の表面の画像である。

【図４】

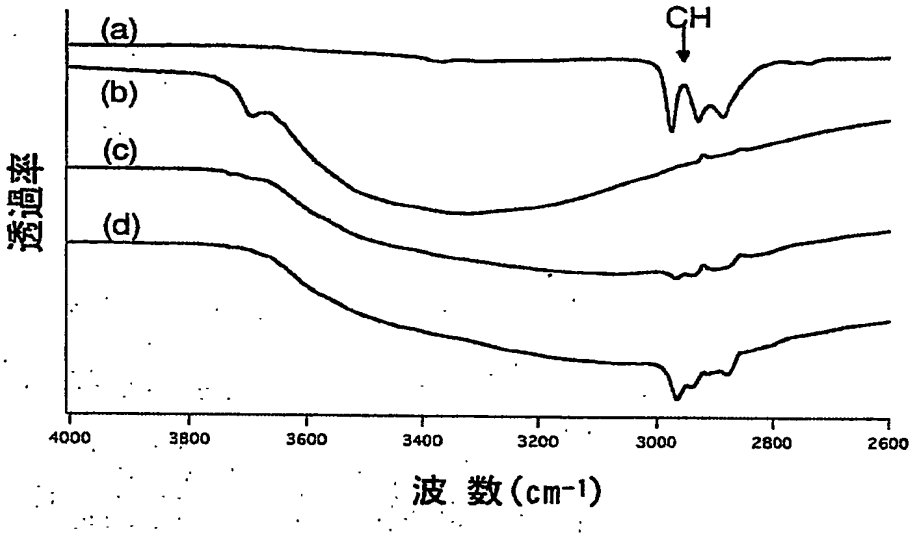
比較例の酸化チタン複合体の表面の画像である。

【図５】

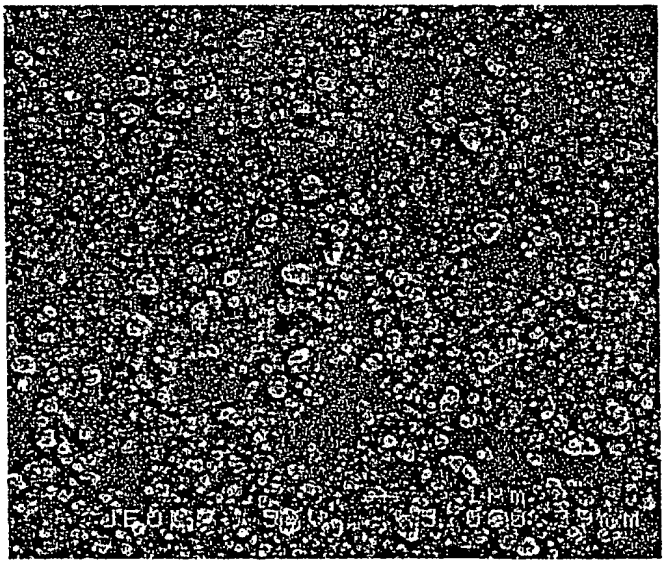
比較例の酸化チタン複合体を用いて細胞を定着させたときの、酸化チタン複合体の表面の画像である。

【書類名】　図面

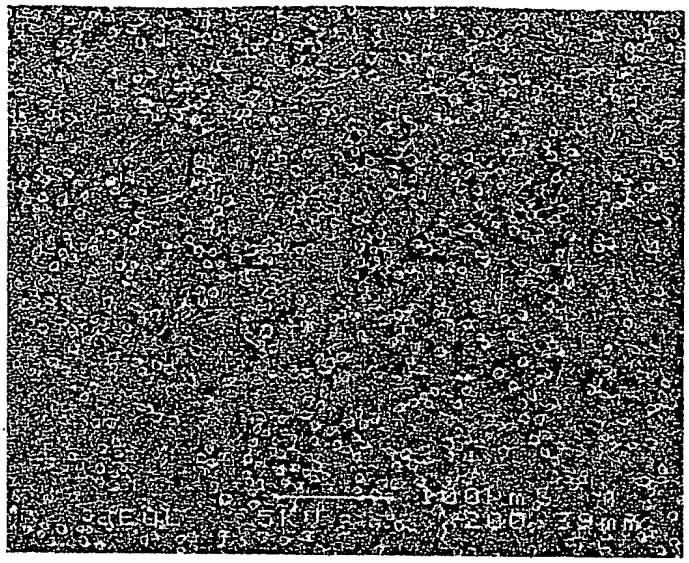
【図１】



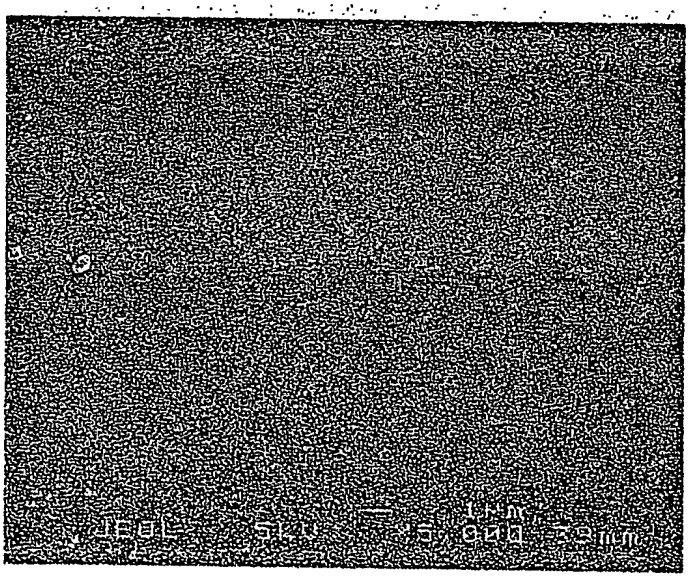
【図２】



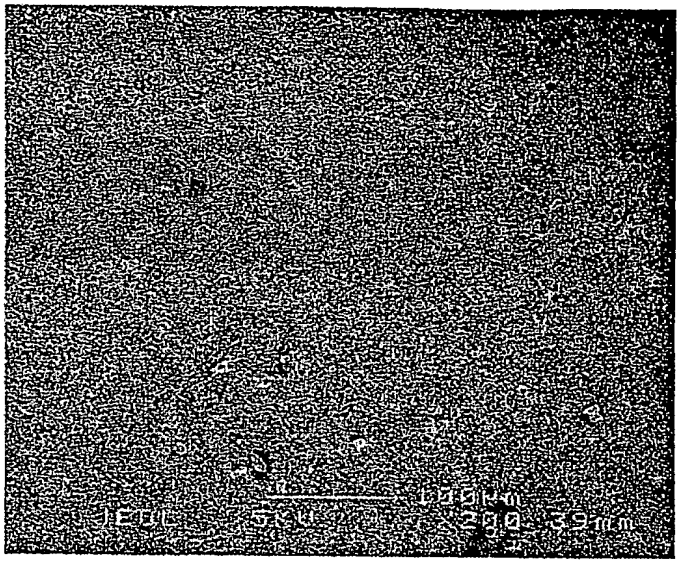
【図３】



【図４】



【図５】



【書類名】　要約書

【要約】

【課題】　酸化チタン複合体の製造方法を提供する。

【解決手段】　酸化チタンに反応性官能基を導入し、高分子基材には、上記反応性官能基と反応することができる活性基を導入することにより、高分子基材と酸化チタンとが化学結合してなる酸化チタン複合体を製造することができる。また、上記高分子基材の官能基と、上記酸化チタンとを反応させることにより、酸化チタンに化学的前処理をすることなく、酸化チタン複合体を製造することができる。

【選択図】　なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願２００３－２０８９０２
受付番号	５０３０１４０９５２０
書類名	特許願
担当官	鈴木　夏生　　６８９０
作成日	平成１５年１０月２４日

＜認定情報・付加情報＞

【特許出願人】

【識別番号】	591108880
【住所又は居所】	大阪府吹田市藤白台５丁目７番１号
【氏名又は名称】	国立循環器病センター総長

【代理人】

【識別番号】	100080034
【住所又は居所】	大阪府大阪市北区天神橋２丁目北２番６号　大和南森町ビル　原謙三国際特許事務所
【氏名又は名称】	原　謙三

特願２００３－２０８９０２

出　願　人　履　歴　情　報

識別番号　　[５９１１０８８８０]

１．変更年月日　　１９９１年　５月２４日
[変更理由]　　新規登録
住　所　　大阪府吹田市藤白台５丁目７番１号
氏　名　　国立循環器病センター総長

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☑ FADED TEXT OR DRAWING
- ☑ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.